

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 281**

51 Int. Cl.:

C07C 227/04 (2006.01)

C07C 227/40 (2006.01)

C07C 229/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.10.2014** **PCT/EP2014/072564**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2015** **WO15059150**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2014** **E 14786681 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017** **EP 3060544**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de gabapentina**

30 Prioridad:

22.10.2013 IT MI20131757

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.12.2017

73 Titular/es:

**F.I.S.- FABBRICA ITALIANA SINTETICI S.P.A.
(100.0%)
Viale Milano, 26
36075 Montecchio Maggiore (VI) , IT**

72 Inventor/es:

**VERZINI, MASSIMO;
COTARCA, LIVIUS;
BELLUZZO, FABIO;
SORIATO, GIORGIO;
URBANI, DANIELE y
PACE, ENRICO**

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 646 281 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de gabapentina

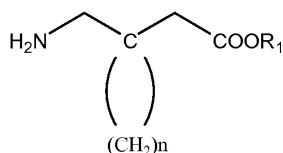
5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de gabapentina y, más en particular, se refiere a un procedimiento para la extracción directa de gabapentina a partir de una solución acuosa derivada del reordenamiento de Hofmann de una monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético.

La gabapentina, es decir, el ácido 1-(aminometil)-ciclohexanoacético (The Merck Index, XII ed., Página 733, n.º
10 4343), es un fármaco conocido con actividad antiepiléptica que se describió por primera vez en la patente US 4.024.175 de Warner-Lambert Co.

En la bibliografía se han descrito varios procedimientos para la preparación de gabapentina, véase, por ejemplo, la patente US 4.024.175 ya citada, y las patentes US 5.068.413 y US 5.091.567, ambas a nombre de Godecke AG.

15 Sustancialmente todos estos métodos implican el aislamiento de una sal de gabapentina y una fase de purificación final que consiste en tratar una solución acuosa de dicha sal (generalmente el clorhidrato) a través de una resina de intercambio iónico básica débil, la evaporación total del agua de la solución acuosa de gabapentina eluida de la resina y la cristalización en un disolvente alcohólico, generalmente, metanol o mezclas de metanol/isopropanol o
20 etanol/éter.

La patente US 4.024.175 describe diversos procedimientos para preparar gabapentina o compuestos similares de fórmula



25 en la que R₁ es un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior y n es 4, 5 o 6; caracterizado por el uso de métodos convencionales para preparar aminas primarias o aminoácidos, por ejemplo, los reordenamientos de Curtius, Hofmann y Lossen.

30 En particular, en la patente mencionada anteriormente a nombre de Warner Lambert Co., Ejemplo 4 variante A, la columna 5 describe la síntesis del derivado homólogo cíclico inferior de gabapentina, en concreto, el ácido 1-(metilamino)-1-ciclopentanoacético, a través del reordenamiento de Hofmann de la monoamida del ácido 1,1-ciclopentanodioacético realizado en presencia de hipobromito de sodio, acidificación y extracción seguido de una
35 fase final de purificación de la sal de clorhidrato obtenida que consiste en eluir a través de una resina básica intercambiadora de iones y la recrystalización en alcoholes.

La solicitud de patente internacional WO02/034709 a nombre del mismo solicitante describe la síntesis de gabapentina a través del reordenamiento de Hofmann de la monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético en
40 presencia de hipoclorito de sodio, acidificación, extracción, purificación del clorhidrato de gabapentina obtenido a través de una resina catiónica fuerte y recrystalización.

En particular, el Ejemplo 1 describe la extracción específica con n-butanol y la acidificación simultánea de la mezcla de reacción obtenida a partir de dicho reordenamiento de Hofmann; se añade agua a las fases orgánicas
45 combinadas y la solución de dos fases se purifica a través de una columna que contiene una resina catiónica fuerte.

También se han descrito varios métodos alternativos para el uso de la resina de intercambio iónico para la conversión del clorhidrato de gabapentina en gabapentina.

50 La solicitud de patente internacional WO98/28255 (Teva) describe un procedimiento para preparar gabapentina a partir del clorhidrato correspondiente que comprende la purificación de clorhidrato de gabapentina a partir de sales minerales derivadas de la síntesis por (a) disolución de clorhidrato de gabapentina en disolventes orgánicos en los que las sales minerales son insolubles; (c) evaporar opcionalmente el disolvente; tratar una solución de clorhidrato de gabapentina con una amina en un disolvente de manera que la gabapentina de la forma III precipite y cristalice
55 para obtener la gabapentina de la forma II.

La patente US 7.393.974 (Erregierre SpA) describe un procedimiento para convertir clorhidrato de gabapentina en gabapentina libre que comprende la disolución de dicha sal en un disolvente adecuado y el tratamiento con una amina, en particular dicitclohexilamina, para precipitar la correspondiente sal de adición y dejar la gabapentina libre
60 en solución. El documento WO2008/106217 (Teva) describe un procedimiento para la conversión de clorhidrato de

gabapentina en gabapentina libre que comprende la extracción de dicha sal con alcoholes C₄-C₇ y el tratamiento con una amina, en particular tributilamina, a fin de precipitar la gabapentina libre de la mezcla.

La patente US 6.518.456 (Procos SpA) describe la neutralización del clorhidrato de gabapentina con una base tal como hidróxido de sodio en el punto isoeléctrico de la gabapentina, es decir, pH 7,2, permitiendo la precipitación y el aislamiento en agua del monohidrato de gabapentina en bruto por filtración.

Aunque en la técnica se conocen varios métodos para preparar y purificar la gabapentina, adolecen de algunos inconvenientes.

Los procedimientos basados en el uso de derivados de ácido 1,1-ciclohexanodiacético dan lugar predominantemente, cuando no exclusivamente, a la preparación de una sal de gabapentina disuelta en solución acuosa.

Por razones de coste, el clorhidrato de gabapentina intermedio se produce generalmente en la práctica industrial; el aislamiento de gabapentina del clorhidrato correspondiente se realiza a nivel industrial a través de varios procedimientos, pero todas las técnicas utilizadas tienen el inconveniente de pasar a través de innumerables unidades operativas, de generar una gran cantidad de restos salinos y dar lugar a una pérdida de rendimiento constante.

Dichas soluciones que contienen la sal intermedia suponen grandes volúmenes de líquido que no son adecuados desde el punto de vista de la aplicación industrial del procedimiento.

Además, uno de los principales problemas relacionados con la eliminación de los restos producidos por dichos procedimientos está relacionado con la enorme cantidad de aniones minerales contenidos en los mismos. Dicha sal intermedia debe convertirse necesariamente en gabapentina pura por medio de métodos de purificación, entre los cuales el utilizado más habitualmente a nivel industrial es indudablemente el paso a través de resinas de intercambio iónico.

En otros casos, como se ha descrito anteriormente, la neutralización del ácido de adición de gabapentina correspondiente tiene lugar mediante el uso de una base.

Además de producir gabapentina pura, los diversos tratamientos se dirigen a la reducción del contenido de las sales minerales producidas en la fase de aislamiento.

Las sales minerales presentes en la solución acuosa de gabapentina generalmente son sales de sodio, por ejemplo, cloruro de sodio.

Recientemente, se ha tratado de evitar la preparación de dichas sales intermedias de gabapentina con el fin de simplificar apreciablemente el procedimiento industrial.

La solicitud de patente EP 2368872 (Serichim) describe un procedimiento para la preparación de gabapentina a través del reordenamiento de Hofmann de la monoamida del ácido ciclohexanodiacético y la extracción de dicha gabapentina a partir de la mezcla de reacción con un alcohol alifático C₄-C₇.

La sección experimental está dedicada exclusivamente al método de extracción mediante el uso continuo o discontinuo de n-butanol.

Dicha aplicación, por lo tanto, propone evitar el ciclo de purificación convencional (en particular la cromatografía en columna) extrayendo la gabapentina libre directamente de la mezcla final de Hofmann.

Sin embargo, la capacidad de extracción de la gabapentina de dicha mezcla con n-butanol resulta inadecuada para una aplicación industrial, ya que obliga al uso de cantidades apreciables de disolventes y/o ciclos de extracción.

Además, la solución de gabapentina en n-butanol obtenida del procedimiento de extracción muestra un alto contenido de sales minerales que cristalizan con gabapentina tras la eliminación de agua de la solución de butanol por destilación azeotrópica. Por lo tanto, la gabapentina cristalizada debe someterse necesariamente a ciclos de purificación para obtener un producto que esté en línea con las especificaciones de la farmacopea.

Por lo tanto, el problema técnico subyacente a la presente invención es identificar un sistema disolvente mejorado que extraiga la gabapentina eficaz y selectivamente de la solución acuosa final de Hofmann y que, al mismo tiempo, evite transferir a la fase orgánica las sales minerales no deseadas (sobre todo, cloruro de sodio).

En consecuencia, es necesario estudiar nuevos métodos que permitan realizar el procedimiento de síntesis de gabapentina libre en tiempos reducidos, limitando el aparato presente en el sistema y bajo condiciones que permitan

producir un producto final con altos rendimientos y con una pureza que es adecuada para un uso farmacéutico.

Sorprendentemente, ahora se ha encontrado un procedimiento para la preparación de gabapentina a nivel industrial que permite superar, a través de la extracción directa de gabapentina a partir de un disolvente adecuado, los
5 inconvenientes de los procedimientos descritos en la técnica.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es un procedimiento para preparar gabapentina que comprende:

- 10 a) el reordenamiento de Hofmann de una monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético;
b) la neutralización de la mezcla de reacción obtenida por dicho reordenamiento;
c) la extracción de la gabapentina de dicha mezcla de reacción con fenol opcionalmente mono- o di-sustituido con un grupo alquilo (C₁-C₄); y
d) el aislamiento del producto.

- 15 El procedimiento objeto de la presente invención implica una primera fase (etapa a) en la que el reordenamiento de Hofmann de una monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético se lleva a cabo de acuerdo con técnicas conocidas.

Preferentemente, el reordenamiento de Hofmann de la monoamida se realiza de acuerdo con el método descrito en la solicitud de Patente Internacional WO02/034709, ya citada, a nombre del mismo solicitante.

- 20 En un aspecto de la invención, dicha monoamida disuelta en una mezcla de agua e hidróxido de sodio se añade en porciones a una solución acuosa de hidróxido de sodio e hipohalito de sodio, preferentemente hipoclorito de sodio, preparado de antemano mientras se mantiene la temperatura bajo estricto control. Al final de la reacción, se lleva a cabo la eliminación del exceso de capacidad oxidante utilizando un agente reductor, por ejemplo, metabisulfito de
25 sodio.

La mezcla de reacción obtenida al final del reordenamiento de Hofmann tiene un pH fuertemente básico y está compuesta principalmente de sal de sodio de gabapentina en forma de carbamato, haluro de sodio y trazas de hidróxido de sodio.

- 30 El procedimiento objeto de la presente invención implica la neutralización de la mezcla final de Hofmann (etapa b) ajustando el pH a un valor óptimo para la precipitación del aminoácido, gabapentina, en forma de la sal interna (punto isoelectrico).

- 35 Preferentemente, la mezcla de reacción se neutraliza a un pH entre 6,9 y 7,5 y, aún más preferentemente, a un valor de 7,2 aproximadamente, es decir, al valor de pH correspondiente al punto isoelectrico de la gabapentina.

- Operativamente, se prefiere llevar a cabo una acidificación más resuelta llevando el pH de la mezcla final de Hofmann a un valor de aproximadamente 4-5 para promover la descarboxilación del carbamato de gabapentina y,
40 posteriormente, ajustar el pH alrededor del isoelectrico usando una base, entre las cuales la preferido es el hidróxido de sodio.

- La reacción de neutralización de la mezcla acuosa obtenida a partir de dicho reordenamiento de Hofmann se puede realizar utilizando ácidos orgánicos o minerales conocidos, por ejemplo ácido acético, ácido cítrico, ácido clorhídrico,
45 ácido fórmico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico y ácido tartárico u, opcionalmente, mezclas de los mismos.

Los ácidos generalmente se utilizan en la reacción en forma pura, en solución acuosa o en fase gaseosa.

- 50 La fase de neutralización, puramente a efectos de economía de procedimiento, se realiza preferentemente con ácidos minerales y, habitualmente, con ácido clorhídrico en forma pura o, preferentemente, en solución acuosa.

La reacción de neutralización se realiza a temperatura ambiente para una gestión más fácil y económica del procedimiento.

- 55 Opcionalmente, dicha fase de neutralización comprende una preextracción de la mezcla acuosa con disolventes adecuados tales como hidrocarburos, ésteres y éteres, siendo el preferido el tolueno, acetato de etilo, acetato de isopropilo y MTBE (metil terc-butil éter).

- 60 Dicha preextracción con un disolvente adecuado permite eliminar muchas de las impurezas contenidas en la solución acuosa compleja obtenida a partir del reordenamiento de Hofmann; impurezas que de otro modo serían arrastradas al producto final.

- En un aspecto preferido de la invención, el procedimiento se lleva a cabo con una acidificación más resuelta de la
65 mezcla a temperatura ambiente para llevar el pH de la mezcla final de Hofmann a un valor entre 4-5; una vez

alcanzado dicho valor de pH, la solución se calienta a aproximadamente 40 °C, se enfría a temperatura ambiente y se añade un disolvente adecuado; la mezcla se agita durante aproximadamente 30 minutos seguido de la separación de la fase acuosa, que se lleva a un pH de aproximadamente 7,2 con una base, preferentemente hidróxido de sodio. La fase de extracción de la gabapentina (etapa c) implica la adición de fenol opcionalmente

5 mono- o di-sustituido con un grupo alquilo (C₁-C₄) a la solución acuosa obtenida del reordenamiento de Hofmann, convenientemente neutralizada como se ha descrito anteriormente.

En la presente invención, el término grupo alquilo (C₁-C₄) significa un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo.

10

En la presente invención, el término fenol opcionalmente mono- o di-sustituido con un grupo alquilo (C₁-C₄) significa fenol; derivados monosustituídos de los mismos, por ejemplo, 3-metilfenol (meta-cresol), 4-metilfenol (para-cresol), 2-metilfenol (orto-cresol), 3-etilfenol y 2-terc-butilfenol; derivados disustituídos de los mismos, por ejemplo, 2,3-dimetilfenol, 2,5-dimetilfenol, 3,5-dimetilfenol, 2,6-dimetilfenol, 2,4-dimetilfenol y 3,4-dimetilfenol; y mezclas de los

15

mismos. Preferentemente, la fase de extracción de la gabapentina (etapa c) se lleva a cabo con un fenol monosustituido con un grupo alquilo (C₁-C₄).

Aún más preferentemente, la fase de extracción de la gabapentina (etapa c) se realiza con un fenol monosustituido seleccionado entre 3-metilfenol (meta-cresol), 4-metilfenol (para-cresol), 2-metilfenol (orto-cresol), 3-etilfenol, 2-terc-butilfenol y mezclas de los mismos; siendo aún más preferido el 3-metilfenol (meta-cresol).

20

Es evidente para una persona experta en la materia que dicha solución acuosa convenientemente neutralizada obtenida a partir del reordenamiento de Hofmann puede estar en forma de suspensión después de la precipitación de parte de la sal interna de gabapentina.

25

De esta manera, la gabapentina se transfiere directamente a la fase orgánica dejando las sales minerales en la solución acuosa que se descarta inmediatamente.

Dicha fase orgánica, es decir, una solución de gabapentina en fenol o sus derivados, se puede anhidrificar convenientemente con el fin de eliminar las impurezas salinas no deseadas contenidas en el residuo acuoso mediante una simple filtración.

30

Para este fin, en un aspecto preferido de la invención, dicha disolución de gabapentina en fenol o sus derivados obtenida en la fase de extracción se anhidrifica por destilación que da lugar a la precipitación de las sales minerales todavía presentes (opalescencia); la filtración y el lavado opcional con agua desmineralizada dan lugar a una solución de gabapentina en fenol o uno de sus derivados en la que las sales minerales y, principalmente, los cloruros son detectables a unas pocas decenas de partes por millón (ppm).

35

Operativamente, el procedimiento se lleva a cabo por destilación de la solución de gabapentina en fenol o uno de sus derivados bajo vacío mientras se mantiene la temperatura a aproximadamente 40 °C durante unas pocas horas; a continuación la solución se enfría a temperatura ambiente, se filtra convenientemente y, opcionalmente, se lava con agua desmineralizada.

40

Como alternativa, las impurezas salinas se pueden eliminar mediante múltiples extracciones de la solución orgánica de gabapentina con agua hasta que se alcance una concentración salina óptima en la fase orgánica del orden de ppm.

45

En un aspecto preferido de la invención, la solución de Hofmann convenientemente neutralizada se extrae con fenol o uno de sus derivados, añadidos en una relación volumétrica de al menos 0,3 con relación a la solución acuosa de gabapentina.

50

Preferentemente, el fenol o sus derivados se añaden en una relación volumétrica entre 0,6-0,9 con relación a la solución acuosa de gabapentina.

En línea con las características físicas del disolvente o mezcla de disolventes utilizados, la reacción de extracción generalmente se realiza a una temperatura entre 0 y 80 °C; preferentemente, la temperatura de extracción se encuentra entre 20 y 50 °C para una gestión más fácil y más económica del procedimiento.

55

El aislamiento del producto de acuerdo con la invención (etapa d) esencialmente comprende una separación de gabapentina de la solución de fenol o uno de sus derivados.

60

Dicha separación se puede llevar a cabo generalmente mediante contra-extracción o, como alternativa, cristalización directa de gabapentina.

Por lo tanto, en un aspecto de la invención, la fase orgánica obtenida de la etapa de extracción c, que consiste

65

predominantemente en una solución de gabapentina en fenol o uno de sus derivados, se somete a control con agua para dar un sistema bifásico; la fase acuosa que contiene gabapentina se separa entonces y el disolvente orgánico agotado se transporta para su recuperación. Para un experto en la materia es evidente que para aumentar la eficacia del procedimiento de acuerdo con la invención, puede ser apropiado utilizar técnicas adecuadas para
 5 aumentar la afinidad del soluto, la gabapentina, por la fase acuosa, por ejemplo, la adición de un antidisolvente adecuado o, como alternativa, para realizar una contra-extracción de la solución de gabapentina mediante el uso de una solución acuosa de amoníaco.

En un aspecto de la invención, dicha contra-extracción de la solución de gabapentina se realiza utilizando una
 10 solución acuosa de amoníaco, preferentemente, con una concentración de aproximadamente el 10 % en p/p.

En un aspecto preferido de la invención, dicha contra-extracción de la solución de gabapentina se realiza añadiendo agua, preferentemente agua desmineralizada, y un antidisolvente adecuado.

15 Un antidisolvente según la invención es un disolvente perteneciente a la familia de los hidrocarburos, entre los que se prefieren tolueno y ciclohexano; ésteres, entre los que se prefieren acetato de etilo y acetato de isopropilo; éteres, siendo preferido el MTBE; y disolventes clorados tales como diclorometano.

Los antidisolventes más preferidos son MTBE, acetato de isopropilo y acetato de etilo.

20 En un aspecto preferido de la invención, la solución de gabapentina en fenol o sus derivados se extrae con agua y un antidisolvente en una relación volumétrica entre 1-3/1 de agua/solución fenólica y/o 1-3/1 de disolvente orgánico/solución fenólica.

25 Preferentemente, la solución de gabapentina en fenol o sus derivados se extrae con agua y un antidisolvente en una relación volumétrica de solución fenólica/agua/disolvente orgánico de 1/2/2,3.

En un aspecto de la invención, la fase acuosa que contiene gabapentina obtenida después de la contra-extracción, opcionalmente, se trata con un disolvente adecuado para extraer cualquier pequeña porción de residuo de cresol
 30 que quede en ella.

Los disolventes adecuados para dicho lavado son esencialmente los que se usan opcionalmente como anti-disolventes en la fase de contra-extracción en agua descrita anteriormente y, de forma preferente, MTBE, acetato de etilo y acetato de isopropilo.

35 Dicha fase acuosa que contiene gabapentina obtenida después de la contra-extracción se concentra y la gabapentina se puede aislar mediante, por ejemplo, filtración en frío.

En un aspecto alternativo de la invención, la fase orgánica obtenida de la etapa de extracción c, que consiste
 40 predominantemente en una solución de gabapentina en fenol o uno de sus derivados, se suplementa con un antidisolvente adecuado para dar lugar a la cristalización directa de la gabapentina que se aísla por filtración.

Los antidisolventes adecuados para dicha cristalización son esencialmente los que se usan opcionalmente como antidisolventes en la fase de contra-extracción en agua descrita anteriormente y, de forma preferente, MTBE,
 45 acetato de etilo y acetato de isopropilo.

En un aspecto de la invención, se prefiere captar el residuo derivado de la fase de concentración de la solución acuosa de gabapentina o, como alternativa, mediante la cristalización directa con un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes, preferentemente alcoholes alifáticos, de acuerdo con técnicas convencionales.

50 Operativamente, se añade metanol a la solución acuosa de gabapentina obtenida en la fase de aislamiento convenientemente concentrada por destilación o al residuo cristalino, mientras se eleva la temperatura a aproximadamente 50-55 °C; esta temperatura se mantiene durante aproximadamente 1 hora y a continuación la solución se enfría a aproximadamente 25 °C seguido por la introducción de isopropanol; la solución se enfría y el
 55 residuo obtenido se filtra y se lava para dar gabapentina con altos rendimientos.

Como alternativa, se añade isopropanol a la solución acuosa de gabapentina obtenida en la fase de aislamiento concentrada convenientemente por destilación o al residuo cristalino, mientras se eleva la temperatura a aproximadamente 40 °C; esta temperatura se mantiene durante aproximadamente 1 hora y a continuación la
 60 solución se enfría y el residuo obtenido se filtra y se lava para dar gabapentina con altos rendimientos.

La gabapentina aislada de este modo opcionalmente se somete a recristalización en disolventes orgánicos según técnicas convencionales.

65 Preferentemente, la fase de recristalización se realiza en alcoholes e incluso más preferentemente en mezclas tales

como metanol/isopropanol.

Es evidente que el procedimiento de extracción objeto de la presente invención se puede realizar fácilmente en modo discontinuo o modo continuo de acuerdo con técnicas convencionales.

5

El procedimiento objeto de la presente invención permite obtener gabapentina directamente de la solución acuosa derivada del reordenamiento de Hofmann.

10 No hay duda de que los métodos de preparación que implican el aislamiento de gabapentina en forma salificada son eficaces desde el punto de vista industrial, pero requieren una etapa sintética adicional para convertir la sal de gabapentina en el aminoácido libre. De este modo, una de las ventajas prácticas derivadas del procedimiento descrito anteriormente es que elimina completamente el ciclo de purificación convencional, mediante el aislamiento directo de gabapentina en un alto grado de pureza adecuado para especificaciones farmacéuticas.

15 Además, los intentos descritos en la técnica para extraer gabapentina de la mezcla final de Hofmann hasta la fecha han demostrado ser ineficientes desde el punto de vista industrial.

20 Una comparación directa con la técnica anterior más próxima, es decir, la solicitud de patente EP 2368872 anteriormente mencionada, permite revelar las ventajas técnicas proporcionadas por la extracción de gabapentina a partir de fenol o uno de sus derivados de acuerdo con la presente invención.

25 En primer lugar, el disolvente objeto de la presente invención, cuando se compara con n-butanol descrito en la técnica, tiene una capacidad apreciablemente mejor para extraer gabapentina gracias a una relación de distribución entre la fase orgánica y la fase acuosa salina obtenida al final del reordenamiento de Hofmann que es varias decenas de veces mayor. Esta característica permite extraer totalmente la gabapentina de una solución final de Hofmann con una cantidad de disolvente que es considerablemente más baja en comparación con el n-butanol y/o con un número de extracciones reducido.

30 Además, la solución de gabapentina en fenol o sus derivados después de la extracción de la mezcla final de Hofmann convenientemente neutralizada tiene un contenido de cloruro que es sustancialmente menor que el de la solución correspondiente de gabapentina en n-butanol. De este modo, el uso del disolvente de acuerdo con la invención en comparación con el n-butanol tiene la ventaja de reducir el componente salino extraído de la solución final de Hofmann por el disolvente orgánico.

35 Dicho componente salino se reduce adicionalmente por medio de las características fisicoquímicas del disolvente objeto de la presente invención.

40 Por ejemplo, la gabapentina en cresol anhidro tiene una solubilidad de aproximadamente el 20 %, mientras que la solubilidad en n-butanol es virtualmente cero. De este modo, la solución de gabapentina en cresol después de la extracción se puede anhidrificar, por ejemplo, por destilación para cristalizar las sales residuales no deseadas, dejando la propia gabapentina en solución. Dicha solución de gabapentina en cresol obtenida de la eliminación de las sales por filtración y/o por contra-extracción con agua tiene un contenido de cloruro de unas pocas decenas de ppm.

45 La misma técnica no puede aplicarse a la solución correspondiente en n-butanol de la técnica anterior, puesto que la solubilidad de la gabapentina en el disolvente anhidro es muy baja; como resultado la solución butanólica de la extracción de gabapentina de la solución final de Hofmann, cuando se somete a reacción de anhidricación, da lugar a la coprecipitación de gabapentina y de estas mismas sales, por tanto, sin ventaja alguna desde el punto de vista de la pureza del producto.

50

Se hace hincapié sobre la aplicación industrial del procedimiento descrito en la sección experimental de la solicitud de patente internacional WO02/034709, ya mencionada, a nombre del mismo Solicitante, en el que después de una fase de extracción con n-butanol (Ejemplo 1), es obligatoria la salificación a la sal de clorhidrato y la posterior purificación del producto por cromatografía en columna.

55

También se hace hincapié en la alta pureza de la gabapentina obtenida a través del procedimiento objeto de la presente invención cuando se compara con gabapentina cristalizada en n-butanol de acuerdo con el procedimiento descrito en EP '872 (título: 100 % con un contenido de cloruro inferior a 50 ppm, frente al título: 90 % con un contenido de cloruro de aproximadamente 34.000 ppm).

60

Dicha pureza de la gabapentina permite considerar como puramente opcional cualquier procedimiento de recristalización a partir de alcoholes conocidos en la técnica.

65 Por lo tanto, el procedimiento objeto de la presente invención permite obtener gabapentina eficientemente, con una alta pureza, sin variaciones de rendimiento apreciables, en un número de etapas sintéticas inferior a los métodos

convencionales y, en consecuencia, con tiempos y costes reducidos.

Además, el uso de reactivos y disolventes está sensiblemente limitado con otras ventajas en cuanto a la eliminación de los restos industriales.

5

Por lo tanto, es evidente cómo el procedimiento objeto de la presente invención es ventajoso cuando se compara con los ya descritos en la bibliografía.

Una realización práctica del procedimiento objeto de la presente invención comprende el reordenamiento de Hofmann de una monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético; la neutralización de la mezcla de reacción obtenida a partir de dicho reordenamiento; la extracción de dicha mezcla neutralizada con fenol o sus derivados; el aislamiento de gabapentina; y la re-cristalización opcional en alcoholes.

Una realización práctica preferida del procedimiento objeto de la presente invención comprende el reordenamiento de Hofmann de una monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético; la neutralización de la mezcla de reacción obtenida de dicho reordenamiento por acidificación, el lavado con un disolvente adecuado y ajuste del pH a un valor apropiado con una base; la extracción de dicha mezcla neutralizada con fenol o uno de sus derivados, seguido de la destilación de la solución orgánica, la filtración y el lavado con agua; el aislamiento de gabapentina mediante contra-extracción con agua y antidisolvente; el lavado de la solución acuosa seguido por concentración, la adición de alcoholes, la filtración, el secado y la recristalización opcional en alcoholes.

Con el fin de ilustrar mejor la presente invención, ahora se proporcionan los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

25

Reacción de Hofmann y descarboxilación: Se pusieron 100 g de Gaba 1 (monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético) en un reactor de 1 litro a temperatura ambiente, seguido de la adición de 76 g de agua desmineralizada. Mientras se mantenía la temperatura a aproximadamente 20 °C, se añadieron 74 g de una solución cáustica de hidróxido de sodio. La mezcla se agitó vigorosamente hasta que se completó la disolución. En paralelo, se pusieron 70 g de una solución cáustica de hidróxido de sodio y, a continuación, 288 g de una disolución de hipoclorito de sodio al 14 % en un reactor de 2 litros. La solución de hipoclorito de sodio se enfrió a -10 °C y, cuando se alcanzó esta temperatura, se añadió la disolución de Gaba 1 durante aproximadamente 2 horas, manteniendo la temperatura a aproximadamente -10 °C. La temperatura se elevó hasta aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 2 horas. Esta temperatura se mantuvo durante 2 horas y, entonces, se añadió el metabisulfito de sodio hasta que el poder oxidante hubo desaparecido por completo. El pH básico de la mezcla de reacción se llevó a 4,5-5 con una solución de ácido clorhídrico, mientras se mantenía la temperatura a aproximadamente 20 °C. Cuando se alcanzó este pH, la solución se calentó hasta aproximadamente 40 °C. Esta temperatura se mantuvo durante 20-30 minutos y la solución se enfrió a unos 20 °C. Se añadieron 150 g de acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 1 hora y después se dejó reposar hasta que se separaron las fases. La fase orgánica superior se desechó y se añadieron 150 g de acetato de etilo a la fase acuosa. La mezcla se agitó durante 1 hora y después se dejó reposar hasta que se separaron las fases. La fase orgánica superior se desechó y la fase acuosa se llevó a pH 7,2 con una solución cáustica de hidróxido de sodio.

Extracción con m-cresol y aislamiento de gabapentina: Se añadieron 430 g de m-cresol a la solución/suspensión de gabapentina (gabapentina cristalizada). La mezcla se agitó durante 1 hora y después se dejó reposar hasta que se separaron las fases. La fase acuosa inferior se desechó y la fase orgánica se destiló a vacío hasta un contenido de agua constante en la mezcla de cresol. La solución se enfrió a aproximadamente 20 °C y la solución opalescente se filtró a continuación a través de un sistema de filtro. Se añadieron 150 g de agua desmineralizada a la solución filtrada. La mezcla se agitó durante aproximadamente 15 minutos y, a continuación, se dejó reposar hasta que se separaron las fases. La fase acuosa se desechó y se añadieron 894 g de acetato de etilo y 1167 g de agua desmineralizada a la solución orgánica. La mezcla se agitó durante aproximadamente 15 minutos y, a continuación, se dejó reposar hasta que se separaron las fases. La fase orgánica se desechó y se añadieron 150 g de acetato de etilo a la fase acuosa. La mezcla se agitó durante aproximadamente 15 minutos y, a continuación, se dejó reposar hasta que se separaron las fases. La fase orgánica se desechó y se añadieron 3-4 g de Carbon L4S a la fase acuosa. La mezcla se agitó, se calentó a 35-40 °C y, a continuación, se filtró. La solución filtrada se concentró a vacío hasta un residuo sólido y la mezcla se enfrió a aproximadamente 20 °C y se añadieron 61 g de metanol. Esta mezcla se calentó a 50-55 °C y se mantuvo hasta que se completó la homogeneización del sólido. La mezcla resultante se enfrió a aproximadamente 25 °C y, una vez alcanzada esta temperatura, se añadieron 254 g de isopropanol. La mezcla resultante se mantuvo a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 20 minutos. Se enfrió de -3 a -5 °C y, una vez a esta temperatura, se mantuvo durante al menos 1 hora y la mezcla se filtró. El producto se lavó dos veces en un filtro con isopropanol. El producto húmedo se secó a vacío hasta un peso constante. Se obtuvieron 62 g de gabapentina "pura" (título: 100 %).

[Análisis por HPLC: m-cresol: 0,000 %; máx. impureza simple: 0,003 %; impurezas totales: 0,003 %; cloruros: no detectable]

65

Ejemplo 2

Reacción de Hofmann y descarboxilación: Se pusieron 200 g de Gaba 1 (monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético) y 152 g de agua desmineralizada en un reactor de 1 litro a temperatura ambiente. Mientras se mantenía la temperatura a aproximadamente 20 °C, se añadieron 148 g de una solución de sosa cáustica. La mezcla se agitó vigorosamente hasta que se completó la disolución. En paralelo, se pusieron 139 g de una solución cáustica de hidróxido de sodio y, después, 571 g de un hipoclorito de sodio al 14 % en un reactor de 2 litros. La solución de hipoclorito acuosa se enfrió a -10 °C y, mientras se mantenía la temperatura, entonces se añadió la disolución de Gaba 1 durante aproximadamente 2 horas. La temperatura se elevó hasta aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 2 horas. La temperatura se mantuvo durante 2 horas y entonces se añadió metabisulfito de sodio hasta que el poder oxidante hubo desaparecido por completo. El pH básico se llevó a 4,5-5 con una solución de ácido clorhídrico, mientras se mantiene la temperatura a aproximadamente 20 °C. Cuando se alcanzó este pH, la solución se calentó hasta aproximadamente 40 °C. La mezcla se mantuvo a esta temperatura durante 20-30 minutos y, a continuación, se enfrió hasta aproximadamente 20 °C. Se añadieron 200 g de acetato de isopropilo a la solución acuosa de gabapentina y la mezcla se agitó durante 1 hora y después se dejó reposar hasta que se separaron las fases. La fase orgánica superior se desechó y la fase acuosa se llevó de pH 4,5-5 a aproximadamente pH 7,2 con hidróxido de sodio cáustico.

Extracción con m-cresol y aislamiento de gabapentina: Se añadieron 860 g de m-cresol a la solución/suspensión de gabapentina (gabapentina cristalizada). La mezcla se agitó durante 1 hora y después se dejó reposar y la fase acuosa inferior se desechó. La fase orgánica se destiló a vacío hasta un contenido de agua constante en la mezcla de cresol. La solución se enfrió a aproximadamente 20 °C y la solución opalescente se filtró a continuación a través de un sistema de filtro. Se añadieron 200 g de agua desmineralizada a la fase orgánica y la mezcla se agitó durante aproximadamente 15 minutos. Se dejó reposar hasta que las fases se separaron, la fase acuosa inferior se desechó y se añadieron a la solución orgánica 1788 g de acetato de isopropilo y 2334 ml de agua desmineralizada. La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 minutos y, a continuación, se dejó reposar hasta que se separaron las fases. La fase orgánica se desechó y se añadieron 300 g de acetato de isopropilo a la fase acuosa. La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se dejó reposar hasta que se separaron las fases. La fase orgánica se desechó y la fase acuosa se concentró a vacío hasta obtener un residuo sólido. La mezcla se enfrió a aproximadamente 20 °C y se añadieron 112 g de metanol. Esta mezcla se calentó a 50-55 °C y se mantuvo hasta que se completó la homogeneización del sólido. La mezcla resultante se enfrió a aproximadamente 25 °C y, a esta temperatura, se añadieron 464 g de isopropanol. La mezcla se mantuvo a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 20 minutos y, a continuación, se enfrió de -3 a -5 °C. A esta temperatura, el sólido se aisló por filtración. La gabapentina se lavó dos veces con isopropanol. El producto húmedo se secó a vacío hasta un peso constante. Se obtuvieron 135 g de gabapentina "pura" (título: 100 %).

[Análisis por HPLC: m-cresol: 0,000 %; máx. impureza simple: 0,014 %; impurezas totales: 0,030 %; cloruros: no detectable]

Ejemplo 3

Reacción de Hofmann y descarboxilación: Se pusieron 100 g de Gaba 1 (monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético) y 76 g de agua desmineralizada en un reactor de 1 litro a temperatura ambiente. Mientras se mantenía la temperatura a aproximadamente 20 °C, se añadieron 73 g de una solución cáustica de hidróxido de sodio. En paralelo, se pusieron 69 g de una solución cáustica de hidróxido de sodio y, a continuación, 279 g de una solución al 14 % de hipoclorito de sodio en un reactor de 2 litros. La solución de hipoclorito de sodio se enfrió a -10 °C y, mientras se mantenía la solución a esta temperatura, se añadió la disolución de Gaba 1 durante aproximadamente 2 horas. La temperatura se elevó hasta aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 2 horas y se mantuvo durante 2 horas. Se añadió metabisulfito de sodio hasta que el poder oxidante hubo desaparecido por completo. El pH básico de la solución se llevó a 4,5-5 con una solución de ácido clorhídrico, mientras se mantiene la temperatura a aproximadamente 20 °C. Una vez alcanzado el pH deseado, la solución se llevó a aproximadamente 40 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 20-30 minutos. La mezcla se enfrió a aproximadamente 20 °C y se añadieron 100 g de MTBE. La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 minutos y se dejó reposar hasta que se separaron las fases. La fase orgánica se desechó y la fase acuosa se llevó de pH 4,5-5 a aproximadamente pH 7,2 con una solución cáustica de hidróxido de sodio.

Extracción con m-cresol y aislamiento de gabapentina en bruto: Se añadieron 430 g de m-cresol a la solución/suspensión de gabapentina (gabapentina cristalizada). La mezcla se agitó durante 1 hora y después se dejó reposar hasta que se separaron las fases. La fase acuosa inferior se desechó y la fase orgánica se destiló a vacío hasta un contenido de agua constante en la mezcla de cresol. La solución se enfrió a aproximadamente 20 °C y la solución opalescente se filtró a continuación a través de un sistema de filtro. Se añadieron 894 g de MTBE y 1167 ml de agua desmineralizada a la solución filtrada. La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 minutos y, a continuación, se dejó reposar hasta que se separaron las fases. La fase orgánica se desechó y se añadieron 150 g de MTBE a la fase acuosa. La mezcla se agitó durante aproximadamente 30 minutos y se dejó reposar hasta que se separaron las fases. La fase orgánica se desechó y la fase acuosa se concentró a vacío hasta obtener un residuo sólido. La mezcla se enfrió a aproximadamente 20 °C y a continuación se añadieron 211 g de isopropanol. La mezcla se calentó a aproximadamente 40 °C y se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 1 hora. La mezcla resultante se enfrió a aproximadamente -5 °C y a continuación el sólido se aisló por filtración. El producto se

lavó dos veces en un filtro con isopropanol. El producto se secó a vacío hasta un peso constante. Se obtuvieron 72 g de gabapentina en bruto.

[Análisis por HPLC: m-cresol: 0,000 %; máx. impureza simple: 0,113 %; impurezas totales: 0,173 %; cloruros: 15 ppm]

5

Purificación: Se pusieron 72 g de gabapentina en bruto (obtenida de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente), 27 g de agua desmineralizada y 50 g de metanol en un reactor de 1 litro. La suspensión se calentó a 50-55 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 15-30 minutos. La suspensión se enfrió a aproximadamente 25 °C. A esta temperatura se añadieron 206 g de isopropanol. La mezcla se mantuvo a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 20 minutos y, a continuación, se enfrió de -3 a -5 °C aproximadamente. A esta temperatura, el sólido se aisló por filtración. El sólido se lavó dos veces con isopropanol. El producto húmedo se secó a vacío hasta un peso constante. Se obtuvieron 68 g de gabapentina "pura" (título: 100 %).

10

[Análisis por HPLC: m-cresol: 0,000 %; máx. impureza simple: 0,002 %; impurezas totales: 0,003 %; cloruros: no detectable]

15

Ejemplo 4

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 anterior, después de la extracción con m-cresol y secado por destilación, se obtuvo una solución orgánica de gabapentina, a la cual se añadieron 894,2 g de acetato de etilo durante aproximadamente 2 horas y a una temperatura de aproximadamente 40 °C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 20 °C, se filtró y el producto se lavó con 10 g de acetato de etilo para dar 130 g de gabapentina húmeda.

20

Purificación: Se pusieron 130 g de gabapentina húmeda en bruto (obtenida de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente), 32,3 g de agua desmineralizada y 59 g de metanol en un reactor de 1 litro. La suspensión se calentó a 50-55 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 15-30 minutos. La suspensión se enfrió a aproximadamente 25 °C. A esta temperatura se añadieron 244 g de isopropanol. La mezcla se mantuvo a aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 20 minutos y, a continuación, se enfrió de -3 a -5 °C. A esta temperatura, el sólido se aisló por filtración. El sólido se lavó dos veces con isopropanol. El producto húmedo se secó a vacío hasta un peso constante. Se obtuvieron 67 g de gabapentina "pura" (título: 100 %).

25

30

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de gabapentina que comprende:
 - 5 a) el reordenamiento de Hofmann de una monoamida del ácido 1,1-ciclohexanodiacético;
 - b) la neutralización de la mezcla de reacción obtenida por dicho reordenamiento;
 - c) la extracción de la gabapentina de dicha mezcla de reacción con fenol opcionalmente mono- o di-sustituido con un grupo alquilo (C₁-C₄); y
 - d) el aislamiento del producto.
- 10 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha neutralización se lleva a cabo ajustando el pH a un valor de 7,2.
3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha extracción se lleva a cabo con un fenol mono-
- 15 sustituido con un grupo alquilo (C₁-C₄).
4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, donde dicha extracción se lleva a cabo con meta-cresol.
5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde en dicha extracción la relación entre dicho fenol
- 20 opcionalmente mono- o di-sustituido con un grupo alquilo (C₁-C₄) y la mezcla neutralizada está comprendida entre 0,6 y 0,9 en v/v.
6. Un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, donde dicha extracción comprende además una reacción de anhidrificación de la solución orgánica de gabapentina.
- 25 7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho aislamiento se lleva a cabo mediante contra-extracción de gabapentina añadiendo agua y un antidisolvente.
8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, donde dicho antidisolvente se selecciona entre acetato de
- 30 etilo, MTBE y acetato de isopropilo.
9. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 7 y 8 donde en dicho aislamiento la relación entre la solución orgánica de gabapentina/agua/antidisolvente es de 1/2/2,3 en v/v.
- 35 10. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 7, 8 y 9, donde dicho aislamiento comprende además la concentración de la solución acuosa de gabapentina obtenida mediante dicha contra-extracción, la adición de un disolvente alcohólico al residuo obtenido y la filtración del producto.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden 5 excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patentes citados en la descripción

- | | | |
|----|--------------------------------------|------------------------------|
| 10 | • US 4024175 A [0002] [0003] [0005] | • US 7393974 B [0011] |
| | • US 5068413 A [0003] | • WO 2008106217 A [0011] |
| | • US 5091567 A [0003] | • US 6518456 B [0012] |
| | • WO 02034709 A [0007] [0032] [0086] | • EP 2368872 A [0022] [0080] |
| | • WO 9828255 A [0010] | |

15

Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- The Merck Index. 733 [0002]